



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-43187697-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-43187697-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS ARGENTINA S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RESTIVA / BUPRENORFINA, Forma Farmacéutica y Concentración: PARCHES (Sistema Transdermico) / BUPRENORFINA 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg; aprobada por Certificado N° 54.244.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS ARGENTINA S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RESTIVA / BUPRENORFINA, Forma Farmacéutica y Concentración: PARCHES (Sistema Transdermico) / BUPRENORFINA 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-37870864-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.244, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-43187697-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.04.19 17:03:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.19 17:03:58 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

RESTIVA®
BUPRENORFINA
5 mg – 10 mg – 20 mg - 30 mg -40 mg
Parches (Sistema Transdérmico)

Industria Alemana

(Psicotrópicos – Lista III)
Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada Parche Transdérmico de 5 mg. proporciona 5 mcg/hora de buprenorfina y contiene:

Ácido Levulínico	5,0 mg
Oleato de oleílo	7,5 mg
Povidona K90	5,0 mg
DuroTak 387-2054 adhesivo de poliacrilato (con agente reticulante	27,1 mg
DuroTak 387-2051 adhesivo de poliacrilato (sin agente reticulante)	222,2 mg

Cada Parche Transdérmico de 10 mg. proporciona 10 mcg/hora de buprenorfina y contiene:

Ácido Levulínico	10,0 mg
Oleato de oleílo	15 mg
Povidona K90	10,0 mg
DuroTak 387-2054 adhesivo de poliacrilato (con agente reticulante	54,3 mg
DuroTak 387-2051 adhesivo de poliacrilato (sin agente reticulante)	334,3 mg

Cada Parche Transdérmico de 20 mg proporciona 20 mcg/hora de buprenorfina y contiene:

Ácido Levulínico	20,0 mg
Oleato de oleílo	30 mg
Povidona K90	20,0 mg
DuroTak 387-2054 adhesivo de poliacrilato (con agente reticulante	108,5 mg
DuroTak 387-2051 adhesivo de poliacrilato (sin agente reticulante)	567,6 mg

PROYECTO DE PROSPECTO

Cada Parche Transdérmico de 30 mg proporciona 30 mcg/hora de buprenorfina y contiene:

Ácido Levulínico	30 mg
Oleil oleato	45 mg
Povidona K90	30 mg
DuroTak 387-2054 adhesivo de poliacrilato (con agente reticulante)	160,1 mg
DuroTak 387-2051 adhesivo de poliacrilato (sin agente reticulante)	765,6 mg

Cada Parche Transdérmico de 40 mg. proporciona 40 mcg/hora de buprenorfina y contiene:

Ácido Levulínico	40 mg
Oleil oleato	60 mg
Povidona K90	40 mg
DuroTak 387-2054 adhesivo de poliacrilato (con agente reticulante)	213,5 mg
DuroTak 387-2051 adhesivo de poliacrilato (sin agente reticulante)	964 mg

ACCION TERPAEUTICA:

Analgésico opioide.
Código ATC: N02 AE01

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Tratamiento de dolores moderados a severos que no responden adecuadamente a los analgésicos no-opioides.
Restiva® no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo

ACCION FARMACOLOGICA:

La Buprenorfina es un opioide agonista parcial, que actúa a nivel del receptor mu-opioide. También posee actividad sobre el receptor kappa opioide.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS:

La buprenorfina es un opioide agonista parcial que actúa sobre el receptor opioide mu. También tiene actividad antagonista en el receptor opioide kappa.
Se ha demostrado la eficacia en siete estudios determinantes de fase III de hasta 12 semanas de duración en pacientes con dolores no malignos de diversas etiologías. Estos incluyen pacientes con dolor de espalda y OA moderada y grave. Restiva® demostró una reducción clínicamente significativa en los puntajes de dolor (aproximadamente 3

PROYECTO DE PROSPECTO

puntos en la escala BS-11) y un control significativamente mayor del dolor en comparación con placebo.

También se ha realizado un estudio de extensión abierto a largo plazo (n=384) en pacientes con dolores no malignos. Con una dosificación crónica, 63 % de los pacientes mantuvieron el control del dolor durante 6 meses, 39 % de los pacientes, durante 12 meses, 13 % de los pacientes, durante 18 meses, y 6 %, durante 21 meses. Aproximadamente 17 % se estabilizaron con la dosis de 5 mg, 35 % con la dosis de 10 mg y 48 % con la dosis de 20 mg.

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS:

Existe evidencia de recirculación enterohepática.

Estudios en ratas preñadas y no preñadas, han demostrado que la buprenorfina pasa las barreras hematoencefálica y placentaria. Las concentraciones en el cerebro (que contiene solamente buprenorfina no modificada) luego de la administración parenteral fueron de 2 a 3 veces mayores que después de la administración oral. Luego de la administración intramuscular u oral, la buprenorfina aparentemente se acumula en la luz gastrointestinal fetal, presumiblemente debido a la excreción biliar, ya que la circulación enterohepática no se ha desarrollado.

Cada Parche suministra una dosis estable de buprenorfina durante un máximo de siete días. El estado estacionario se alcanza durante la primera aplicación. Una vez retirado el parche de Restiva®, las concentraciones de buprenorfina caen, y se reducen aproximadamente el 50 % en 12 horas (rango 10-24 horas).

Absorción: Luego de la aplicación de Restiva®, la buprenorfina difunde desde el parche a través de la piel. En los estudios farmacológicos clínicos, el tiempo medio en el que "Restiva® 10 microgramos/h" liberó buprenorfina para lograr concentraciones plasmáticas detectables de (25 picogramos/ml) fue de aproximadamente 17 horas. El análisis de la buprenorfina residual en los parches luego de 7 días de uso, muestra un 15 % de la carga original suministrada. En comparación con administración intravenosa, un estudio de biodisponibilidad confirma que esta cantidad es absorbida sistémicamente. Las concentraciones de buprenorfina permanecen relativamente constantes durante la aplicación del Parche por 7 días.

Sitio de aplicación: Un estudio en sujetos sanos demostró que el perfil farmacocinético de la buprenorfina liberada por Restiva® es similar cuando se la aplica en el antebrazo del lado exterior, parte superior del pecho, parte superior de la espalda o el costado del tórax (línea medio-axilar, 5to espacio intercostal). La absorción varía hasta cierto punto dependiendo del sitio de aplicación y es aproximadamente el 26 % más alto cuando se aplica en la parte superior de la espalda, comparada con el costado del tórax.

En un estudio con sujetos sanos que recibieron Restiva® en forma repetida en el mismo sitio, se observó una exposición de casi el doble con un período de descanso farmacológico de 14 días. Por esta razón, se recomienda la rotación del lugar de

PROYECTO DE PROSPECTO

aplicación, y no debe aplicarse un parche nuevo en la misma zona de piel durante 3-4 semanas

En un estudio con sujetos sanos, la aplicación de una almohadilla eléctrica directamente sobre el parche transdérmico provocó un incremento transitorio de 26 - 55% de las concentraciones de buprenorfina en sangre. Las concentraciones regresaron a su nivel normal dentro de las 5 horas luego de haber retirado la fuente de calor. Por esta razón, no se recomienda aplicar fuentes de calor directas tales como bolsas de agua caliente, almohadillas térmicas o frazadas eléctricas directamente sobre el parche. La aplicación de una almohadilla eléctrica sobre el lugar de aplicación de Restiva® una vez removido el parche inmediatamente después de retirar el parche no alteró la absorción de lo depositado en la piel.

Distribución: La buprenorfina está ligada a las proteínas plasmáticas en un 96% aproximadamente.

Los estudios con buprenorfina intravenosa, se demostró un gran volumen de distribución, lo que apunta a una distribución extensa de la buprenorfina. En un estudio sobre la administración intravenosa de buprenorfina en sujetos sanos, el volumen de distribución en estado estacionario fue de 430 L, lo que refleja un gran volumen de distribución y la lipofilidad de la sustancia activa.

Luego de la administración intravenosa, la buprenorfina y su metabolitos son secretados en la bilis y en un plazo de varios minutos, son distribuidos al Líquido cefalorraquídeo. Las concentraciones de buprenorfina en el líquido cefalorraquídeo parecen ser aproximadamente entre el 15% al 25% de las concentraciones en plasmáticas recurrentes.

Biotransformación y Eliminación: El metabolismo de la buprenorfina en la piel luego de la aplicación de Restiva® es insignificante. Luego de la aplicación transdérmica, la buprenorfina se elimina mediante el metabolismo hepático, con la posterior excreción biliar y renal de los metabolitos solubles. El metabolismo hepático a través de las enzimas CYP3A4 y de la UGT1A1/1A3, da lugar a dos metabolitos primarios, la norbuprenorfina y la 3-O-glucorónido de buprenorfina respectivamente.

La norbuprenorfina se glucoronida antes de la eliminación. La buprenorfina es también eliminada a través de las heces. En un estudio en pacientes postquirúrgicos, se demostró que la eliminación total de buprenorfina es de aproximadamente 55 L/h.

Norbuprenorfina es el único metabolito activo de la buprenorfina.

Efecto de la buprenorfina en la farmacocinética de otras sustancias activas

Basándose en los estudios *in vitro* realizados en hepatocitos y microsomas humanos, la buprenorfina no tiene el potencial de inhibir el metabolismo catalizados por las enzimas del CYP450, CYP1A2, CYP2A6 y CYP3A4 en concentraciones alcanzadas con el uso del parche transdérmico de Restiva® 20 mcg /h. No se ha estudiado el efecto sobre el metabolismo catalizado por CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19.

PROYECTO DE PROSPECTO

Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo

No se han observado efectos en la fertilidad o el desempeño reproductivo general de ratas tratadas con buprenorfina. En estudios de toxicidad para el desarrollo embriofetal realizados en ratas y conejos con buprenorfina, no se observaron efectos tóxicos embriofetales. En un estudio de toxicidad para el desarrollo pre y posnatal en ratas con buprenorfina, se observó mortalidad de las crías, reducción del peso corporal de las crías y reducción concomitante de la ingesta de alimento de las madres y signos clínicos.

Genotoxicidad

Un conjunto de análisis de genotoxicidad estándar indicó que la buprenorfina no es genotóxico.

Carcinogenicidad

En estudios a largo plazo en ratas y ratones, no se observó ningún potencial carcinogénico relevante para los seres humanos.

Toxicidad sistémica y dérmica

En estudios de dosis únicas y repetidas de toxicidad en ratas, conejos, cobayos, perros y cerdos enanos, los acontecimientos adversos sistémicos de Restiva fueron nulos o mínimos, mientras que se observó irritación cutánea en todas las especies analizadas. Los datos toxicológicos disponibles no indicaban un potencial sensibilizante de los aditivos de los parches transdérmicos.

CONTRAINDICACIONES:

Restiva® está contraindicado en:

- ✓ Pacientes con hipersensibilidad
- ✓ conocida a la sustancia activa buprenorfina o a cualquiera de los excipientes. (Ver fórmula cuali-cuantitativa).
- ✓ Pacientes con dependencia a los opioides y en tratamiento por abstinencia de narcóticos.
- ✓ Pacientes con enfermedades que implican insuficiencia grave real o potencial de la función y el centro respiratorio, Pacientes tratados con inhibidores de la Monoaminoxidasa al momento del tratamiento o en las dos últimas semanas (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)
- ✓ En pacientes con miastenia gravis.
- ✓ En pacientes con delirium tremens.

POSOLOGIA, DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION:

Restiva® debe ser administrado cada 7 días.

Pacientes a partir de los 18 años:

Debería utilizarse la dosis más baja de Restiva® (Parches transdérmico 5 mcg/h) como la dosis inicial. Deberán considerarse los antecedentes paciente con el tratamiento con opioides (véase la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), así como la condición general actual y el estado médico del paciente.

PROYECTO DE PROSPECTO

Ajuste de dosis:

Durante el inicio del tratamiento con Restiva[®], puede ser necesario administrar analgésicos complementarios de corta acción (véase la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción) según sea necesario hasta alcanzar la eficacia analgésica con Restiva[®].

La dosis puede aumentarse como se indica después de 3 días, cuando se establece el efecto máximo de una dosis dada. Los ajustes subsiguientes de la dosis podrán realizarse en base a la necesidad de analgésicos complementarios y la respuesta analgésica del paciente al parche.

Para aumentar la dosis, debe reemplazarse el parche que se está usando por uno más grande o debe aplicarse una combinación de parches en distintos lugares para alcanzar la dosis deseada. Se recomienda no aplicar más de dos parches al mismo tiempo, hasta una dosis máxima total de 40 µg/hora.

No se debe aplicar un nuevo parche en el mismo sitio de la piel durante las siguientes 3-4 semanas (véase la sección Propiedades farmacocinéticas). Los pacientes deben ser cuidadosa y regularmente monitoreados para evaluar la dosis óptima y la duración del tratamiento.

Conversión respecto de opioides:

Restiva[®] puede ser utilizado como una alternativa al tratamiento con otros opioides. En estos pacientes, deberá continuarse el tratamiento con analgésicos complementarios de corta duración (véase la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción) durante la titulación según sea necesario con la dosis disponible más baja (Restiva[®] 5 mcg/h Parche Transdérmico) y continuar utilizando.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Restiva[®] en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles

Pacientes añosos:

No se requiere ajuste de dosis de Restiva[®] en pacientes de la tercera edad.

Insuficiencia renal:

No se necesita ajuste de dosis especial de Restiva[®] en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática:

La buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y duración de su acción puede verse afectada en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento con Restiva[®].

Los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden acumular buprenorfina durante el tratamiento con Restiva[®]. Se debe considerar la utilización de una terapéutica diferente, y Restiva[®] En este tipo de pacientes, deberá considerarse una terapia alternativa y deberá administrarse Restiva[®] con precaución, o no administrarlo

PROYECTO DE PROSPECTO

Método de administración

Vía de administración

El parche transdérmico deberá utilizarse durante 7 días. El parche no debe dividirse o recortarse.

Aplicación del Parche:

Restiva® debe ser aplicado a la piel intacta y sin irritaciones en la parte superior externa del brazo, la parte superior del pecho o el costado del tórax, pero en ningún caso en partes de la piel con cicatrices importantes.

El parche de Restiva® debe ser aplicado en un área de la piel que casi no presente vello.

Si no hay ninguna zona con esas características, el vello de esa zona debe cortarse con tijera, pero no rasurarse.

Si la zona de aplicación debe ser higienizada, debe hacerse con agua limpia solamente. No se deben utilizar jabones, aceites, lociones o aparatos abrasivos. La piel debe estar seca antes de aplicar el parche.

Restiva® debe ser aplicado inmediatamente luego de su remoción de la bolsa individual sellada. Luego de la remoción de la capa protectora, el parche transdérmico debe ser presionado firmemente en el lugar con la palma de la mano durante aproximadamente 30 segundos, asegurándose que el contacto sea completo, especialmente alrededor de los bordes. Si los bordes del parche comienzan a desprenderse, se los debe reasegurar con cinta médica para asegurar el período de uso de 7 días.

El parche debe ser utilizado de forma continua durante 7 días. Bañarse, ducharse o nadar no tendrían por qué afectar el Parche. Si el Parche se cae, se debe aplicar uno nuevo, que deberá ser utilizado durante 7 días.

Duración de la administración:

Restiva® no debe, bajo ninguna circunstancia ser administrado por más tiempo que el absolutamente necesario. Si se necesita un tratamiento prolongado con Restiva®, en vista de la naturaleza y la severidad de la enfermedad, es necesario controlar regularmente y con cuidado la administración del medicamento (y hacer pausas en el tratamiento) para establecer si es necesario y hasta cuándo.

Suspensión del tratamiento:

Luego de la remoción del Parche, las concentraciones séricas de buprenorfina disminuyen gradualmente y, por lo tanto, se mantiene el efecto analgésico por cierta cantidad de tiempo. Esto debe ser considerado cuando la terapia con Restiva® deba ser seguida de otros opioides. Como regla general, no debe administrarse el opioide subsiguiente hasta que hayan transcurrido 24 horas luego de la remoción del parche. Actualmente, sólo se encuentra disponible información limitada sobre la dosis de inicio de otros opioides administrados luego de la discontinuación del Parche Transdérmico (Véase la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Pacientes con fiebre o expuestos al calor externo:

PROYECTO DE PROSPECTO

Mientras se use el Parche, los pacientes deben ser advertidos acerca de evitar exponer el sitio de aplicación a fuentes de calor externas, tales como almohadillas eléctricas, frazadas eléctricas, lámparas de calor, saunas, bañeras de jacuzzi, y colchones de agua caliente, entre otros, ya que se puede presentar un incremento en la absorción de buprenorfina. Cuando se trate a pacientes con fiebre, se debe tener presente que la fiebre también incrementa la absorción, resultando en un incremento de las concentraciones en plasma de buprenorfina y por lo tanto un incremento en el riesgo de reacciones a los opioides.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO:

Restiva® debe ser utilizado con precaución en pacientes con intoxicación alcohólica aguda lesiones de las cabezas, shock, nivel reducido de conciencia de origen desconocido, lesiones intracraneales o hipertensión intracraneal, o en pacientes con insuficiencia hepática grave (Ver sección Posología y forma de administración)

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de Restiva® y otros agentes serotoninérgicos tales como los inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina o antidepresivos tricíclicos pueden provocar síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal (véase la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si hay una justificación clínica para el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos, se recomienda una observación estricta del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y al aumentar la dosis. Los síntomas de síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

En caso de sospecha de síndrome serotoninérgico, debería considerarse una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

La buprenorfina puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos.

Se ha relacionado la depresión respiratoria significativa con la buprenorfina, particularmente por vía intravenosa. Se ha producido una serie de muertes por sobredosis cuando personas adictas se administraron una dosis abusiva de buprenorfina por vía intravenosa, en general de forma concomitante con benzodiazepinas. También se han informado muertes adicionales por sobredosis debido a la administración concomitante de etanol y benzodiazepinas con buprenorfina.

Dado que los inhibidores de CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones de buprenorfina (véase la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), los pacientes previamente tratados con inhibidores de CYP3A4 deberían tener un ajuste cuidadoso de la dosis de Restiva® ya que quizás una dosis reducida sea suficiente para ellos.

No se recomienda Restiva® para la analgesia en el período postoperatorio inmediato o en otras situaciones caracterizadas por un índice terapéutico estrecho o una demanda analgésica muy cambiante.

PROYECTO DE PROSPECTO

Mediante estudios controlados en humanos y animales, se determinó que el potencial de dependencia de la buprenorfina es más bajo que el de los analgésicos agonistas puros. En seres humanos, se han observado efectos euforizantes limitados al administrar buprenorfina. Esto puede dar lugar a un uso abusivo del producto, y deberá procederse con precaución al indicar el producto a pacientes con antecedentes confirmados o presuntos de abuso de sustancias o alcoholismo o enfermedad mental grave.

Como con todos los opioides, el uso crónico de buprenorfina puede generar el desarrollo de dependencia física. El síndrome de abstinencia, si se produce, suele ser leve, comienza después de 2 días y puede durar hasta 2 semanas. Los síntomas de abstinencia incluyen agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblores y trastornos gastrointestinales.

Restiva® no debe ser administrado en dosis más altas que las indicadas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Restiva® no se debe utilizar en forma concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa o en pacientes que hayan recibido dicho medicamento dentro de las dos semanas anteriores (Véase la sección Interacciones).

Efecto de otras sustancias activas sobre la farmacocinética de la buprenorfina:

La buprenorfina se metaboliza principalmente por glucoronización y en menor grado (alrededor del 30%) por la enzima CYP3A4. El tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A4 puede provocar elevación en las concentraciones plasmáticas con aumento del efecto terapéutico de la buprenorfina.

Los estudios sobre el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol no mostraron aumentos clínicamente relevantes en la exposición media máxima (C_{máx}) o total (ABC) de la buprenorfina tras la administración de Restiva® con ketoconazol en comparación con la administración exclusiva de Restiva®.

No se ha estudiado la interacción entre la buprenorfina y los inductores enzimáticos de CYP3A4.

La coadministración de Restiva® y los inductores enzimáticos (ej.: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y rifampicina) podrían provocar una mayor depuración, que podría generar una reducción de la eficacia.

Las reducciones de la irrigación sanguínea hepática inducidas por algunos anestésicos generales (ej.: halotano) y otros medicamentos podrían provocar una menor tasa de eliminación hepática de la buprenorfina.

Interacciones farmacodinámicas:

Deberá procederse con precaución al co-administrar Restiva® con:

medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores de la monoaminoxidasa, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal (véase la sección Advertencias especiales y precauciones de uso);

PROYECTO DE PROSPECTO

otros depresores del sistema nervioso central: otros derivados de los opioides (analgésicos y antitusivos que contienen, por ejemplo, morfina, dextropropoxifeno, codeína, dextrometorfano o noscapina); y algunos antidepresivos, antagonistas del receptor H1, alcohol, ansiolíticos, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas. Estas combinaciones aumentan la actividad depresora del SNC. Benzodiazepinas: Esta combinación puede potenciar la depresión respiratoria de origen central (véase la sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

Con dosis analgésicas típicas, se describe que la buprenorfina funciona como un agonista del receptor μ puro. En estudios clínicos sobre Restiva[®], los pacientes que recibieron opioides de agonistas completos de μ (hasta 90 mg de morfina oral o equivalentes de la morfina oral por día) pasaron a recibir Restiva[®]. No se informaron casos de síndrome de abstinencia o abstinencia a los opioides durante la conversión desde la opioide inicial a Restiva (véase la sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

Fertilidad, embarazo y lactancia:

No existen datos sobre el uso de Restiva[®] en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado cierta toxicidad reproductiva (véase la sección Datos preclínicos de seguridad). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

En embarazo avanzados, las altas dosis de buprenorfina pueden inducir depresión respiratoria en el neonato incluso con un periodo corto de administración. El uso prolongado de buprenorfina durante el embarazo puede provocar síndrome de abstinencia neonatal por opioides. Por lo tanto, no debería administrarse Restiva[®] durante el embarazo y en mujeres de potencial reproductivo que no estén utilizando anticonceptivos efectivos.

Lactancia.

La buprenorfina se excreta en la leche materna. En estudios en ratas han demostrado que la buprenorfina puede inhibir la lactancia. Los datos farmacodinámicos y toxicológicos en animales disponibles han mostrado la excreción de la buprenorfina en la leche (véase la sección Datos preclínicos de seguridad). Por lo tanto, debe evitarse el uso de Restiva[®] durante el embarazo y la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de la buprenorfina en la fertilidad en humanos. En un estudio sobre fertilidad y desarrollo embrionario inicial, no se observaron efectos en los parámetros reproductivos en ratas macho o hembra (véase la sección Datos preclínicos de seguridad).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINAS:

Restiva[®] influye levemente en la facultad para conducir y operar máquinas. Aun cuando sea utilizado de acuerdo a las instrucciones, Restiva[®] puede afectar las reacciones del paciente a un grado tal que pueda verse afectada la capacidad para conducir y para operar máquinas. . Eso aplica particularmente al comienzo del tratamiento y en conjunto con otras sustancias que actúan de forma central, tales como el alcohol, los tranquilizantes, los sedantes y los hipnóticos. El médico debe individualizar su recomendación para cada caso en particular. Una restricción general no es necesaria en los casos en que se utilice una dosis estable.

PROYECTO DE PROSPECTO

Aquellos pacientes que se vean afectados y que experimenten efectos secundarios (ej.: vértigo, mareos, visión borrosa) durante el inicio del tratamiento o el incremento gradual a una dosis más alta no deberían conducir u operar máquinas durante al menos las primeras 24 horas después de retirar el parche.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas graves que pueden estar asociadas con el tratamiento de Restiva® en el uso clínico son similares a las observadas con otros analgésicos opioides, incluyendo la depresión respiratoria (especialmente cuando es utilizado con otros depresores del SNC) y la hipotensión (véase la sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

Se han producidos los siguientes efectos no deseados:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), muy pocos frecuentes ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), extremadamente poco frecuente ($< 1/10.000$); frecuencia desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

Categoría de órgano, aparato o sistema MedDRA	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Muy poco frecuente ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Extremadamente poco frecuente ($< 1/10.000$)	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica		Reacción anafilactoide
Trastornos metabólicos y nutricionales		Anorexia		Deshidratación		
Trastornos psiquiátricos		Confusión Depresión Insomnio Nerviosismo Ansiedad	Labilidad afectiva Trastorno del sueño Inquietud Agitación Euforia Alucinaciones Disminución de la libido Pesadillas Agresividad	Trastorno psicótico	Drogodependencia Cambios del humor	Despersonalización
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos Somnolencia	Temblor	Sopor Disgeusia Disartria Hipoestesia Alteración de la memoria Migraña Síncope Coordinación anormal Alteración de la	Trastornos del equilibrio Trastornos del habla	Contracciones musculares involuntarias	Convulsiones

PROYECTO DE PROSPECTO

			atención Parestesia			
Trastornos de la vista			Sequedad en los ojos Visión borrosa	Alteraciones de la vista Edema palpebral Miosis		
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Vértigo		Dolor de oídos	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones Taquicardia	Angina de pecho		
Trastornos vasculares			Hipotensión Colapso circulatorio Hipertensión Rubor	Vasodilatación Hipotensión ortostática		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Tos Sibilancias Hipo	Depresión respiratoria Insuficiencia respiratoria Exacerbación del asma Hiperventilación Rinitis		
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Náuseas Vómitos	Dolor abdominal Diarrea Dispepsia Sequedad en la boca	Flatulencias	Disfagia Íleo		Diverticulitis
Trastornos hepatobiliares						Cólicos biliares
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Prurito Eritema	Erupción Sudoración Exantema	Piel seca Urticaria Dermatitis de contacto	Edema facial	Pústulas Vesículas	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Debilidad muscular	Mialgia Espasmos musculares			
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria Retención urinaria Micción irregular			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama:				Disfunción eréctil Disfunción sexual		
Trastornos generales y condiciones	Reacción en el lugar de aplicación ¹	Fatiga Condiciones asténicas	Fatiga Fiebre Escalofríos	Enfermedad similar a la gripe		Síndrome de abstinencia farmacológica

PROYECTO DE PROSPECTO

del lugar de administración		Edema periférico	Edema Síndrome de abstinencia Dermatitis en el lugar de aplicación* Dolor de pecho			neonatal
Exploraciones			Aumento de la alanina aminotransferasa Pérdida de peso			
Lesión, intoxicación y complicaciones por intervenciones			Lesión accidental Caída			

**En algunos casos, se produjeron reacciones alérgicas locales tardías con signos marcados de inflamación. En dichos casos, debió interrumpirse el tratamiento con Restiva®*

¹ Incluye eritema, edema, prurito y erupción en el lugar de aplicación.

La buprenorfina tiene un bajo riesgo de dependencia física. Tras finalizar el tratamiento con Restiva® es improbable que se produzcan síntomas de abstinencia. Esto puede deberse a que la disociación de la buprenorfina de los receptores es lenta y la disminución de las concentraciones plasmáticas de buprenorfina es gradual (generalmente, se extiende durante un periodo de 10 horas después de la extracción del último parche). Sin embargo, tras un uso a largo plazo de Restiva®, no pueden excluirse totalmente síntomas de abstinencia similares a los que se producen con la abstinencia con opioides. Estos síntomas incluyen agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblores y trastornos gastrointestinales.

Informe de posibles reacciones adversas

Es importante informar posibles reacciones adversas tras la autorización del medicamento. De esta manera, es posible monitorear de forma continua el equilibrio entre los beneficios y los riesgos del producto. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier reacción adversa posible por medio de la página web del ANMAT.

SOBREDOSIS:

Síntomas: Se deben esperar síntomas similares a los de otros analgésicos que actúan de forma central. Incluyen depresión respiratoria, sedación, mareos, náuseas, vómitos, colapso cardiovascular y miosis marcada.

Tratamiento: Remover todos los Parches de la piel del paciente.

Verifique y mantenga una vía aérea abierta, brinde ventilación asistida o controlada de acuerdo con lo que se indica y mantenga una temperatura corporal adecuada y el equilibrio de los fluidos. Deberán emplearse medidas complementarias para el oxígeno, los fluidos intravenosos, los vasos supresores y otras medidas según se indique.

Un antagonista específico de los opioides, tales como la naloxona, puede revertir los efectos de la buprenorfina, si bien la naloxona puede ser menos efectiva para revertir los efectos de la buprenorfina que otros agonistas de opioides μ . El tratamiento con

PROYECTO DE PROSPECTO

naloxona intravenosa continua debería iniciarse con las dosis habituales, pero es posible que se requieran dosis más altas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELEFONO: (0221) 451-5555

Precauciones especiales para la eliminación y manipulación

No debe utilizarse el parche si el precinto del sobre está dañado.

Descartar después de utilizar:

Al cambiar el parche, debería retirarse el parche pegado en la piel, doblar el parche por la mitad con el lado adhesivo hacia adentro y desechar el parche de forma segura y fuera del alcance y de la vista de los niños.

Precauciones especiales de almacenamiento:

No almacenar a más de 25 °C

Naturaleza y contenido del envase

Parche Transdérmico en sobre sellado a prueba de niños, compuesto por una parte superior y una inferior idénticas de laminado termosellable, compuesto (desde el exterior hacia adentro) por papel, PET, copolímero de base de polietileno, aluminio y poli (ácido acrílico coetileno).

5, 10, 20, 30 y 40 mg. que liberan 5, 10, 20, 30 y 40 mcg/hora de Buprenorfina, respectivamente. Envase conteniendo 1 y 2 Parches. Cada parche se presenta en su respectiva bolsa sellada individual

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO UTILIZARSE SI EL ENVOLTORIO SELLADO INDIVIDUAL DEL PARCHES HA SIDO ABIERTO.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 54.244

Director Técnico: Farm. Juan Mangini

Elaborado por: LTS Lohmann Therapie - Systeme AG. Lohmannstrasse 2-56626 Andernach, Alemania.

PROYECTO DE PROSPECTO

Importado y comercializado por: Mundipharma Pharmaceuticals Argentina S.R.L.
Alvarado N° 2743, ciudad autónoma de Buenos Aires. Representante de Mundipharma
Laboratories GMBH, Basilea, Suiza.



MANGINI Juan Alberto
CUIL 20262744710



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-43187697 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 22:28:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 22:28:49 -03:00